

PCT/EP200 4 / 0 0 8 2 0 7

28 OCT 2004

REC'D 09 NOV 2004

WIPO

PCT



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO

LEY 24/1987



Oficina Española
de Patentes y Marcas

BEST AVAILABLE COPY

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE ADICIONAL número 200401696, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 12 de Julio de 2004.

Madrid, 22 de Octubre de 2004

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.
P.D.

C.G.

CARLOS GARCIA NEGRETE

PRIORITY

DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P200401696

4 JUL 12 11:04

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

MADRID

28

(1) MODALIDAD:

☒ **PATENTE DE INVENCION**

☐ **MODELO DE UTILIDAD**

(2) TIPO DE SOLICITUD:

☒ **ADICIÓN A LA PATENTE**

☐ **SOLICITUD DIVISIONAL**

☐ **CAMBIO DE MODALIDAD**

☐ **TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA**

☐ **PCT: ENTRADA FASE NACIONAL**

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD **PATENTE**

N° SOLICITUD **200301747/X**

FECHA SOLICITUD **24/07/2003**

(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CÓDIGO PAÍS

ES

DNI/CIF

A08041162

CNAE

PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO **GRAN VIA CARLOS III, 94**

LOCALIDAD **BARCELONA**

PROVINCIA **BARCELONA**

PAÍS RESIDENCIA **ESPAÑA**

NACIONALIDAD **ESPAÑOLA**

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL **08028**

CÓDIGO PAÍS **ES**

CÓDIGO PAÍS **ES**

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO

1/4 ANGLADA BURNIOL

2/4 PALOMER BENET

LUIS

ALBERT

ESPAÑOLA

ESPAÑOLA

PAÍS

ES

ES

(8)

☐ **EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR**

☒ **EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR**

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☐ **INVENC. LABORAL**

☒ **CONTRATO**

☐ **SUCESIÓN**

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

**MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE DE INVENCION N° P200301747 QUE SE REFIERE A
"3-NITRO-PIRAZOLO[1,5-a] PYRIMIDINAS 7-SUSTITUIDAS Y COMPOSICIONES Y MÉTODOS RELACIONADOS"**

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ **SI**

☒ **NO**

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO

PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

CIVANTO VILLAR, ALICIA (572-X)

28036 MADRID, Juan Ramón Jiménez, 22.-

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ **DESCRIPCIÓN N° DE PÁGINAS: 25**

☒ **N° DE REIVINDICACIONES: 6**

☐ **DIBUJOS. N° DE PÁGINAS:**

☐ **LISTA DE SECUENCIAS N° DE PÁGINAS:**

☒ **RESUMEN**

☐ **DOCUMENTO DE PRIORIDAD**

☐ **TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD**

☒ **DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN**

☒ **JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD**

☒ **HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA**

☐ **PRUEBAS DE LOS DIBUJOS**

☐ **CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN**

☒ **OTROS: Declaración Cesión Derechos**

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Alicia Villar

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oeppm.es

www.oeppm.es

C/ PANAMÁ 4 - 28071 MADRID

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

HOJA DE INFORMACION COMPLEMENTARIA

NÚMERO DE SOLICITUD

P200401696

FECHA DE PRESENTACIÓN

☒ **PATENTE DE INVENCION**

☐ **MODELO DE UTILIDAD**

(5) SOLICITANTES:

APELLIDOS O
DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO
PAÍS

DNI/CIF

CNAE

PYME

(7) INVENTORES:

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

3/4 PRÍNCEP MOTA

4/4 GUGLIETTA

MARTA
ANTONIO

ESPAÑOLA
ITALIANA

(12) EXPOSICIONES OFICIALES:

LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

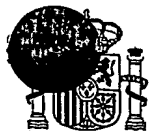
PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO
PAÍS

NÚMERO

FECHA

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200401696

FECHA DE PRESENTACIÓN

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE DE INVENCION Nº P200301747 QUE SE REFIERE A "3-NITRO-PIRAZOLO[1,5-a] PIRIMIDINAS 7-SUSTITUIDAS Y COMPOSICIONES Y MÉTODOS RELACIONADOS", que consiste en nuevas 3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidinas 7-sustituídas, así como su preparación, sus usos para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA-A y sus composiciones.

GRÁFICO



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

12

SOLICITUD DE ADICIÓN A LA PATENTE

21 NÚMERO DE SOLICITUD

P 200401696

31 NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

32 FECHA

33 PAÍS

22 FECHA DE PRESENTACIÓN

12 JUL. 2004

61 PATENTE PRINCIPAL

71 SOLICITANTE (S)

FERRER INTERNACIONAL, S.A.

DOMICILIO Gran Via Carlos III nº 94, 08028 Barcelona

NACIONALIDAD Española

72 INVENTOR (ES) Luis Anglada Burniol, Albert Palomer Benet, Marta Príncipe Mota y Antonio Guglietta, los cuales han cedido todos sus derechos a la entidad solicitante

51 Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

54 TÍTULO DE LA INVENCIÓN

MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE DE INVENCIÓN P200301747
QUE SE REFIERE A "3-NITRO-PIRAZOLO[1,5-a]PIRIMIDINAS 7-
SUSTITUIDAS Y COMPOSICIONES Y METODOS RELACIONADOS"

57 RESUMEN

Consiste en nuevas 3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidinas 7-sustituidas, así como su preparación. sus usos para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA-A y sus composiciones.

**MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE DE INVENCION
N° P200301747 QUE SE REFIERE A "3-NITRO-PIRAZOLO[1,5-a]
PIRIMIDINAS 7-SUSTITUIDAS Y COMPOSICIONES Y MÉTODOS
RELACIONADOS"**

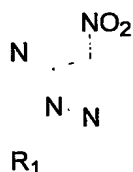
5

Sector Técnico

Esta invención se encuadra en el sector técnico de agentes con afinidad sobre el receptor GABA-A, más concretamente en el relativo a las pirazolo[1,5-a]pirimidinas.

Divulgación de la invención

En nuestra Patente de Invención N° P200301747 se reivindican las 3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidinas 7-sustituidas de fórmula general (I):



20

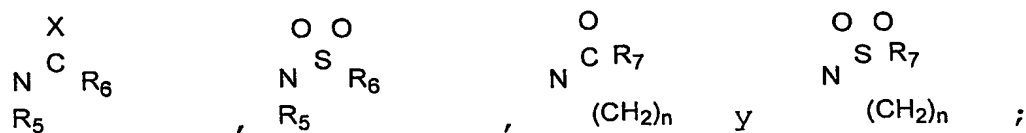
(I)

donde

R₁ se selecciona entre fenil, piridil, pirimidinil, triazinil, N-óxido-piridil, tienil, furanil, tiazolil y oxazolil, estando cada R₁ opcionalmente sustituido con un grupo R₂;

25

R₂ se selecciona entre alquil(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₆), alquenil(C₂-C₆), alquinil(C₂-C₆), alcoxi(C₁-C₆), CF₃, CN, SO₂-R₃, NO₂, NH-R₃, NR₃R₄, COR₅, CO-NHR₅, COOR₅,



30

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente entre alquil(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₆), aril y heteroaril;

R₅ se selecciona entre hidrógeno, alquil(C₁-C₆), alquénil(C₂-C₆), alquínil(C₂-C₆) y cicloalquil(C₃-C₆);

R₆ se selecciona entre alquil(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₆), alcoxi(C₁-C₆), NH-alquil(C₁-C₆), N(dialquil(C₁-C₆)), alquil(C₁-C₆)-O-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-NH-alquil(C₁-C₆), alquil(C₁-C₆)-N(dialquil(C₁-C₆)), fenil, fenil monosustituido, furanil, tienil, tiazolil y piridil;

R₇ se selecciona entre hidrógeno, alquil(C₁-C₆), cicloalquil(C₃-C₆), aril y heteroaril sustituido o no;

R₈ se selecciona entre hidrógeno, alquil(C₁-C₆), CF₃, CN, CO-R₉ y SO₂-R₉;

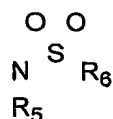
R₉ se selecciona entre hidrógeno, alquil(C₁-C₆), fenil, fenil sustituido y heteroaril sustituido o no;

X es O, S o NR₈; y

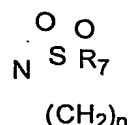
n es un entero de 0 a 3 inclusive;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se refiere a las nuevas pirazolo[1,5-a]pirimidinas de fórmula (I) donde R₁ es fenil 3-sustituido por un grupo R₂ elegido entre (a) y (b):



(a)



(b)

donde R₅, R₆, R₇, y n tienen los significados antedichos.

Preferentemente, en (a) R₅ se selecciona entre metil, etil, n-propil, n-butil y 2-propinil, R₆ se selecciona entre metil, etil e i-propil; y en (b) R₇ es hidrógeno y n es 1.

El término sales farmacéuticamente aceptables, según se utiliza aquí, incluye cualquier sal tanto con ácidos inorgánicos como orgánicos, tales como el bromhídrico, el clorhídrico, el fosfórico, el nítrico, el sulfúrico, el acético, el adípico, el aspártico, el bencenosulfónico, el benzoico, el cítrico, el etansulfónico, el fórmico, el fumárico, el glutámico, el láctico, el maleico, el málico, el malónico, el mandélico, el metansulfónico, el 1,5-naftalendisulfónico, el oxálico, el piválico, el propiónico, el p-toluensulfónico, el succínico, el tartárico y similares.

Específicamente, la presente invención se refiere a los compuestos siguientes:

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(prop-2-inil)-metansulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-etansulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-etil)-etansulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-prop-2-inil)-propan-2-sulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-etansulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-butil)-etansulfonamida;

7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidina;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-propan-2-sulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-propan-2-sulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-butyl)-propan-2-sulfonamida; y

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-propan-2-sulfonamida.

5

De la misma manera que los compuestos de la patente principal, los compuestos de la presente invención también son activos frente al receptor GABA-A y en concreto frente a las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ de dicho receptor. Como consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la prevención de todas aquellas enfermedades mediadas por las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor GABA-A. Son ejemplos no limitativos de dichas enfermedades, las alteraciones del sueño, preferentemente el insomnio, la ansiedad y la epilepsia. Son ejemplos no limitativos de las indicaciones propias de los compuestos de la presente invención todas aquellas enfermedades o situaciones en que se necesite una inducción del sueño, tales como el insomnio o la anestesia, de la sedación o de la relajación muscular.

20

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también es proporcionar un procedimiento para la obtención de los compuestos de fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

30

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad $\alpha 1$ del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad $\alpha 2$ del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención de la ansiedad en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención de la epilepsia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.



De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la
5 prevención de las alteraciones del sueño en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

De la misma manera que en la patente principal, otro
10 aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la prevención del insomnio en un mamífero que comprende
15 administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

De la misma manera que en la patente principal, otro
20 aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para la inducción de sedación-hipnosis en un mamífero que comprende administrar a dicho
mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

De la misma manera que en la patente principal, otro
25 aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para la inducción de anestesia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

De la misma manera que en la patente principal, otro
30 aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales

farmacéuticamente aceptables para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

5

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables para la inducción de relajación muscular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

10

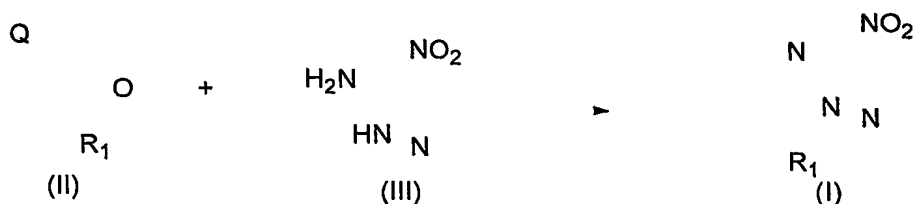
15

De la misma manera que en la patente principal, otro aspecto de la presente invención también es proporcionar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o de sus sales farmacéuticamente aceptables en asociación con excipientes terapéuticamente inertes.

20

De la misma manera que en la patente principal, los compuestos de la presente invención también pueden prepararse según la reacción del Esquema 1

25



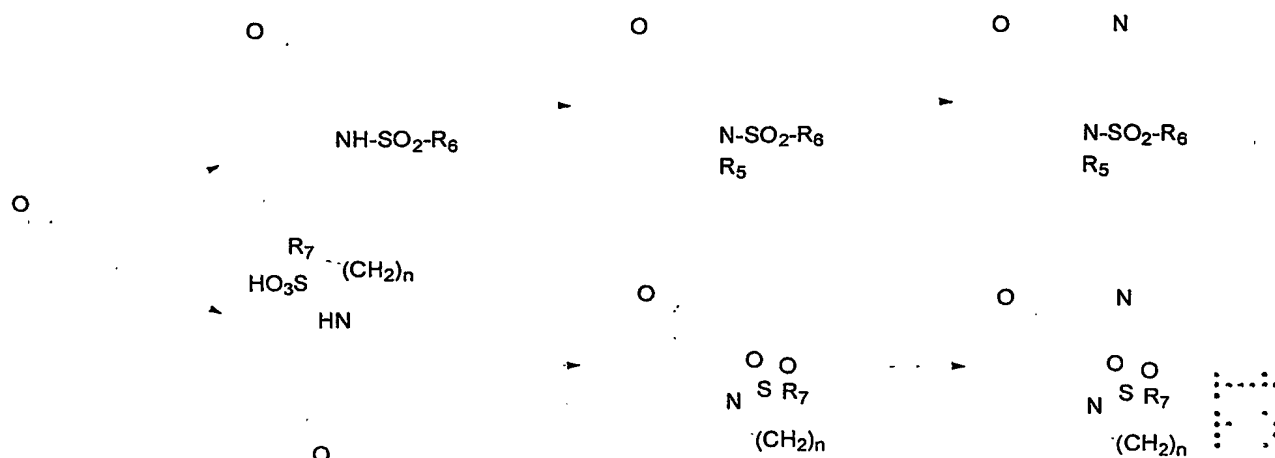
Esquema 1

30

donde R_1 tiene los valores indicados anteriormente y Q es un grupo saliente adecuado como dimetilamino, metiltio o

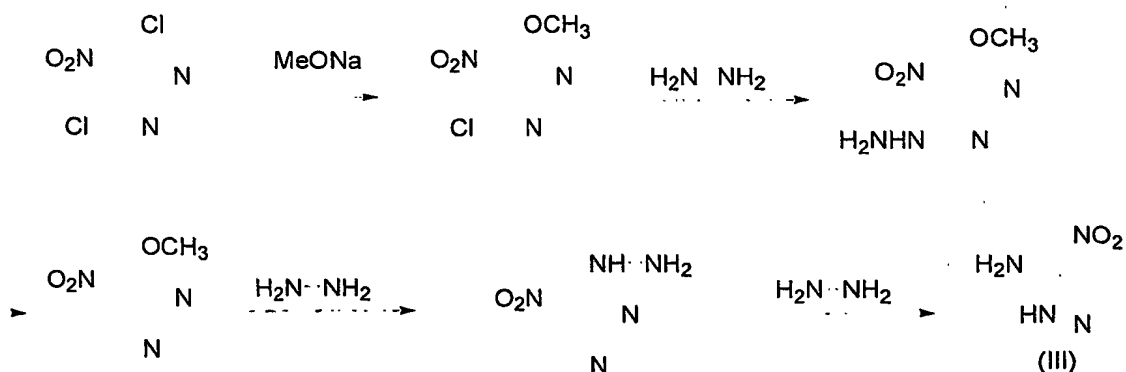
metoxi. La reacción entre la 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina (III) y la 1-(aril) o (heteroaril)-2-propen-1-ona (II) adecuadamente sustituida se lleva a cabo en un disolvente prótico o aprótico polar inerte tal como ácido acético glacial, etanol, metanol, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas comprendidas entre 50° y 130°C. El tiempo de reacción es de varias horas, transcurridas las cuales se elimina el disolvente y se reparte el residuo obtenido entre una disolución acuosa de bicarbonato sódico y diclorometano. El crudo resultante de evaporar a sequedad la fase orgánica puede purificarse por uno de los siguientes métodos: a) Cromatografía sobre silica gel utilizando acetato de etilo o diclorometano/metanol como eluyente; b) Cristalización en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetato de etilo, etanol, metanol, etc).

El intermedio de fórmula (II) cuando Q es dimetilamino puede obtenerse por reacción entre la correspondiente acetofenona y el dimetil acetal de la *N,N*-dimetilformamida o el reactivo de Brederick (*tert*-butoxibis(dimetilamino) metano) según describen J. M. Domagala et al (J. Heterocyclic Chem., 26(4), 1147-58, 1989); y K. Sawada et al (Chem. Pharm. Bull., 49(7), 799-813, 2001). La secuencia de reacciones para obtener el intermedio de fórmula (II) se muestra en el Esquema 2, teniendo R₅, R₆, R₇ y n los significados indicados anteriormente.



Esquema 2

5 El intermedio 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina (III) se obtiene según describen M. E. C. Biffin et al. (J. Chem. Soc (C) 2159-2162, 1968); M. E. C. Biffin et al. (Aust. J. Chem. 26, 1041-1047, 1967); y M. E. C. Biffin et al. (Tetrahedron Lett., 21, 2029-2031, 1967), siguiendo la secuencia de reacciones del Esquema 3.



Esquema 3

15

A partir de los compuestos de fórmula general (I) es posible la obtención de sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con los ácidos correspondientes.

Los solicitantes han descubierto que los compuestos de la presente invención también presentan, al igual que los compuestos de la patente principal, una relevante afinidad por las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor GABA-A, según se demuestra en las Tablas 1 y 2. Estos resultados *in vitro* se han corroborado en las pruebas de sedación-hipnosis *in vivo*, cuyos resultados se recogen en la Tabla 3.

De acuerdo con los resultados obtenidos, ciertos compuestos de la presente invención manifiestan sorprendentemente unas actividades farmacológicas tanto *in vitro* como *in vivo* análogas o superiores a los compuestos del estado de la técnica y de la patente principal. Todos estos resultados

apoyan su uso en todas aquellas enfermedades o situaciones moduladas por las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor GABA-A en las que se necesite una inducción del sueño, tales como el insomnio o la anestesia, una inducción de la sedación o una inducción de la relajación muscular.

Las actividades farmacológicas de los compuestos de la presente invención se han determinado siguiendo la metodología descrita en la patente principal, según se detalla en los epígrafes a) y b).

(a) Ensayos de unión a ligando. Determinación de la afinidad de las compuestos por las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del receptor GABA-A.

Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley de peso comprendido entre 200-250 g en el momento del experimento. Tras decapitación del animal, el cerebelo (tejido que contiene mayoritariamente la subunidad $\alpha 1$ del receptor del GABA-A) y la médula espinal (tejido que contiene

mayoritariamente la subunidad $\alpha 2$ del receptor del GABA-A) fueron extraídos. La preparación de las membranas se realizó según el método descrito por J. Lameh et al. (Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 24, 979-991, 2000). Los tejidos, una vez pesados, se suspendieron en tampón tris·HCl 50 mM pH 7.7 en una relación 1:40 (P/V) y fueron homogeneizados. A continuación, se centrifugaron a 20000 g durante 10 min a 7°C. El pellet obtenido se resuspendió en las mismas condiciones, centrifugándose otra vez. El pellet final obtenido se resuspendió en el mínimo volumen y se guardó durante la noche congelado a -80°C. Al día siguiente, se repitió el proceso hasta resuspenderse el pellet final en una relación 1:10 (P/V).

Para estudiar la afinidad de los compuestos se realizaron ensayos de competición utilizando como ligando marcado flumazenilo. Los ensayos se realizaron según los métodos descritos por S. Arbilla et al. (Eur. J. Pharmacol., 130, 257-263, 1986); e Y. Wu et al. (Eur. J. Pharmacol., 278, 125-132, 1995). Se incubaron las membranas que contienen los receptores objetos de estudio, el flumazenilo marcado radiactivamente a una concentración final de 1 nM, y concentraciones crecientes de la entidad química a estudiar, en un volumen total de 500 μ l en tampón de ensayo Tris·HCl 50 mM pH 7.4. En paralelo, se incubaron las membranas únicamente con el flumazenilo marcado (totales, 100% unión) y en presencia de una concentración elevada de flumazenilo sin marcar (inespecífico, estimación del % de unión inespecífica del ligando marcado). Las reacciones se iniciaron al añadir el ligando marcado y se incubaron durante 60 minutos a una temperatura de 0°C. Al finalizar el periodo de incubación, los tubos se filtraron utilizando un "harvester" Brandel modelo M-48R, y se lavaron tres veces con tampón de ensayo frío. El "harvester" contiene un

filtro GF/B en el cual quedan retenidas las membranas con los receptores y el ligando marcado que se ha unido a éstos. Los filtros son retirados y se dejan secar. Una vez secos, se cortan, se introducen en viales y se les añade líquido de centelleo dejándose durante toda la noche en agitación hasta el día siguiente que se procede a su

5 contaje. Para el contaje se utilizó un contador de centelleo Packard modelo Tricarb.

Para el análisis de los resultados se calculó el % de unión específica para cada concentración del compuesto a estudiar según:

10

$$\% \text{ unión específica} = (X - I / T - I) * 100$$

donde,

X: cantidad de ligando unido para cada concentración del compuesto.

15

T: totales, cantidad máxima unida del ligando marcado.

I: inespecífico, cantidad de ligando marcado unido de forma inespecífica, independiente del receptor de estudio.

Cada concentración de compuesto se ensayó por duplicado y con el valor medio se obtuvieron los valores experimentales de % de unión específica representándose frente a la concentración de compuesto. Los valores así obtenidos se ajustaron a una ecuación para ensayos de competición (SigmaPlot, SPSS Inc.) calculándose el valor de la CI_{50}

20

(concentración del compuesto que inhibe el 50% de la unión específica). A partir de los valores de CI_{50} se calcularon las K_i (constantes de inhibición) según la fórmula de Cheng-Prusoff (Y. Cheng y W. H. Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22(23), 3099-3108, 1973). En la presente

25

solicitud de patente de adición, los datos de afinidad para la subunidad α_2 se expresan como % de inhibición a las concentraciones de $10^{-5}M$ y $10^{-7}M$. Los resultados de estas

30

pruebas se detallan en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Afinidad por la subunidad $\alpha 1$ del receptor GABA-A

Compuesto	K_i (nM)
Ejemplo 1	11.7
Ejemplo 4	48.5
Ejemplo 5	31.0
Ejemplo 7	165.2
Ejemplo 8	41.2
Zaleplón	198.9

Tabla 2. Afinidad por la subunidad $\alpha 2$ del receptor GABA-A

Compuesto	% Inhibición $10^{-5}M$	% Inhibición $10^{-7}M$
Ejemplo 1	96.4	29.0
Ejemplo 4	81.3	4.2
Ejemplo 5	89.0	21.0
Ejemplo 7	86.9	4.3
Ejemplo 8	91.5	18.9
Zaleplón	78.4	---

(b) Determinación de la actividad predictiva de sedación-hipnosis *in vivo*.

Los efectos *in vivo* de estos compuestos fueron evaluados mediante una prueba predictiva de sedación-hipnosis en ratón (D. J. Sanger et al., Eur. J. Pharmacol., 313, 35-42, 1996; y G. Griebel et al., Psychopharmacology, 146, 205-213, 1999).

Se utilizaron grupos de 5 a 8 ratones macho CD1 de 22 a 26 g de peso en el momento de la prueba. Los compuestos se administraron, en suspensión en agar al 0.25% con una gota

de Tween 80, por vía intraperitoneal en dosis únicas equimoleculares y a un volumen de administración de 10 ml/Kg. Los animales control recibieron sólo vehículo. Se cuantificó, mediante un Actisystem DAS16 (Panlab SL), el desplazamiento (número de contajes) realizado por los animales durante 30 min, en intervalos de 5 min, tras la administración de los compuestos. Se calculó el porcentaje de inhibición del desplazamiento de los animales tratados respecto a los animales control despreciando los primeros 5 min. Los resultados de esta prueba se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3. Determinación de la sedación-hipnosis en ratón.

Compuesto	% inhibición actividad motora
Ejemplo 1	94.19
Ejemplo 4	94.31
Ejemplo 5	91.57
Ejemplo 7	64.23
Ejemplo 8	91.21
Zaleplón	47.17

15

Ejemplo 1: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(prop-2-inil)-metansulfonamida

20

0.042 g (0.33 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.1 g (0.33 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-(n-prop-2-inil)-metansulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano

25

y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 62 mg (R=51%) correspondiente a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(prop-2-inil)-metansulfonamida.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.55 (1H, t, J= 2.4 Hz), 3.11 (3H, s), 4.54 (2H, s), 7.31 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.67 (1H, t, J= 8 Hz), 7.89-7.92 (1H, m), 7.99-8.02 (1H, m), 8.26-8.28 (1H, m), 8.83 (1H, s), 9 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 372 (MH+)
HPLC = 88.5%

Ejemplo 2: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-etansulfonamida

0.028 g (0.26 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.07 g (0.26 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-(n-propil)-etansulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de

coloración amarillenta que pesa 24 mg (R=29%) correspondiente a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-etansulfonamida.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.42 (3H, T, J= 7.6 Hz), 1.54-1.60 (2h, m), 3.06-3.12 (2H, q, J= 7.6 Hz), 3.74 (2H, T, J= 7.6 Hz), 7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.61-7.67 (2H, m), 7.95-7.98 (1H, m), 8.06-8.07 (1H, m), 8.83 (1H, s), 8.98-8.99 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 390 (MH⁺)

HPLC = 96.1%

Ejemplo 3: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-etil)-etansulfonamida

0.029 g (0.23 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.07 g (0.23 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-(n-etil)-etansulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 21 mg (R=25%) correspondiente a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-etil)-etansulfonamida.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.4 (6H, d, J= 7.2 Hz), 3.28 (1H, m), 3.86 (2H, t, J= 6.8 Hz),

7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.63-7.65 (2H, m), 7.94-7.97 (1H, m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.98-8.99 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 376 (MH+)

5 HPLC = 96.4%

Ejemplo 4: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-prop-2-inil)-propan-2-sulfonamida

10 0.048 g (0.37 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
 0.125 g (0.37 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-
 propenil]fenil]-N-(n-prop-2-inil)-propan-2-sulfonamida
 disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a
 reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el
 15 disolvente se elimina por destilación a presión reducida y
 sobre el residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano
 y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico.
 Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de
 diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5
 20 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio.
 La fase de diclorometano evaporada a sequedad conduce a un
 aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de
 coloración amarillenta que pesa 37 mg (R=25%)
 correspondiente a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]
 25 pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-prop-2-inil)-propan-2-
 sulfonamida.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (6H, d, J= 6.4 Hz), 2.43
 (1H, s), 3.44-3.5 (1H, m), 4.55 (2H, s), 7.31 (1H, d, J=
 4.8 Hz), 7.65 (1H, t, J= 7.6 Hz), 7.80-7.82 (1H, m), 7.99
 30 (1H, d, J= 7.6 Hz), 8.21 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.99 (1H, d,
 J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 400 (MH+)

HPLC = 100%

Ejemplo 5: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-etansulfonamida

5

10

15

20

25

30

0.043 g (0.34 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.1 g (0.34 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-etansulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 38 mg (R=31%) correspondiente a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-etansulfonamida.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.11 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.44 (3H, s), 7.3 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.59-7.67 (2H, m), 7.88-7.92 (1H, m), 8.08-8.09 (1H, m), 8.83 (1H, s), 8.99 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

MS (ES) $m/z = 362$ (MH $^+$)

HPLC = 96.1%

Ejemplo 6: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-butil)-etansulfonamida

0.026 g (0.21 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.07 g (0.21 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-

propenil]fenil]-N-(n-butil)-etansulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 34 mg (R=41%) correspondiente a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-butil)-etansulfonamida.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.34-1.43 (5H, m), 1.49-1.52 (2H, m), 3.09 (2H, q, J= 7.2 Hz), 3.78 (2H, t, J= 7.2 Hz), 7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.61-7.67 (2H, m), 7.95-7.98 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.99 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 404 (MH⁺)
HPLC = 99.1%

Ejemplo 7: 7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidina

0.043 g (0.34 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.1 g (0.34 mmoles) de 3-Dimetilamino-1-[3-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)-fenil]-propenona disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las

dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 64 mg (R=52%) correspondiente a la 7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.47-2.51 (2H, m), 3.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.86 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.67 (1H, t, J = 8 Hz), 7.7 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.78-7.81 (2H, m), 9.1 (1H, d, J = 4 Hz), 9.14 (1H, s).

MS (ES) m/z = 360 (MH $^+$)

HPLC = 86.9%

Ejemplo 8: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-propan-2-sulfonamida

0.062 g (0.48 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.15 g (0.48 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-metil-propan-2-sulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 122 mg (R=67%)

correspondiente a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-propan-2-sulfonamida.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.39 (6H, d, J= 7.2 Hz), 3.36-3.341 (1H, m), 3.46 (3H, s), 7.3 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.59-7.67 (2H, m), 7.85-7.88 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.97-8.99 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 376 (MH⁺)

HPLC = 91.6%

Ejemplo 9: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-propan-2-sulfonamida

0.067 g (0.52 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y 0.17 g (0.52 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-etil-propan-2-sulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio. La fase de diclorometano evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 97 mg (R=47%) correspondiente a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-propan-2-sulfonamida.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J= 7.2 Hz), 1.4 (6H, d, J= 7.2 Hz), 3.28 (1H, m), 3.86 (2H, t, J= 6.8 Hz), 7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.63-7.65 (2H, m), 7.94-7.97 (1H,

m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.98-8.99 (1H, d, J= 4.4 Hz).

MS (ES) m/z = 390 (MH⁺)

HPLC = 93.9%

5

Ejemplo 10: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-butil)-propan-2-sulfonamida

10 0.032 g (0.26 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
0.09 g (0.26 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-(n-butil)-propan-2-sulfonamida disueltos
en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo
durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se
elimina por destilación a presión reducida y sobre el
15 residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano y 5 ml
de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las
dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de
diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5
ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio.
20 La fase de diclorometano evaporada a sequedad conduce a un
aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de
coloración amarillenta que pesa 49 mg (R=46%)
correspondiente a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]
pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-butil)-propan-2-sulfonamida.

25 ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 0.89(3H, t, J= 7.6 Hz), 1.36 (2H,
m), 1.40 (2H, d, J= 6.8 Hz), 1.51 (2H, m), 3.27 (1H, m),
3.80 (2H, t, J= 7.6 Hz), 7.31 (1H, d, J= 4.4 Hz), 7.63-7.65
(2H, m), 7.94-7.96 (1H, m), 8.09(1H, m), 8.82 (1H, s),
8.89 (1H, d, J= 4.4 Hz).

30 MS (ES) m/z = 418 (MH⁺)

HPLC = 100%

Ejemplo 11: N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-propan-2-sulfonamida

0.064 g (0.50 mmoles) de 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina y
 5 0.17 g (0.50 mmoles) de N-[3-[3-(dimetilamino)-1-oxo-2-propenil]fenil]-N-(n-propil)-propan-2-sulfonamida disueltos en 5 ml de ácido acético glacial se mantienen a reflujo durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y sobre el
 10 residuo resultante se añaden 4 ml de diclorometano y 5 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico. Separadas las dos fases, se lava la fase acuosa con 5 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 5 ml de agua y se secan en presencia de sulfato de magnesio.
 15 La fase de diclorometano evaporada a sequedad conduce a un aceite que en presencia de acetato de etilo da un sólido de coloración amarillenta que pesa 116 mg (R=57%) correspondiente a la N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-propan-2-sulfonamida.
 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (3H, t, J= 7.6 Hz), 1.4 (6H, d, J= 7.2 Hz), 1.53-1.58 (2H, m), 3.26-3.29 (1H, m), 3.76 (2H, t, J= 7.6 Hz), 7.31 (1H, d, J= 4.8 Hz), 7.63-7.65 (2H, m), 7.94-7.96 (1H, m), 8.08-8.09 (1H, m), 8.82 (1H, s).
 MS (ES) m/z = 404 (MH+)
 25 HPLC = 94.5%

Ejemplo 12: Comprimidos de 2.5 mg

Compuesto del Ejemplo 1	2.5 mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6 mg
Croscaramelosa sódica	12.0 mg
Talco	4.0 mg

Estearato de magnesio	1.5	mg
Polisorbato 80	1.0	mg
Lactosa	75.0	mg
Hidroxipropil metilcelulosa	3.0	mg
Polietilenglicol 4000	0.5	mg
Dióxido de titanio E171	1.5	mg
Celulosa microcristalina c.s.h.	125.0	mg

Ejemplo 13: Cápsulas de 5 mg

Compuesto del Ejemplo 1	5.0	mg
Dióxido de silicio coloidal	0.6	mg
Crospovidona	12.0	mg
Talco	4.0	mg
Estearato de magnesio	1.5	mg
Laurilsulfato sódico	1.5	mg
Lactosa	77.0	mg
Gelatina	28.5	mg
Dióxido de titanio E171	1.5	mg
Indigotina E132	0.02	mg
Celulosa microcristalina c.s.h.	155.0	mg

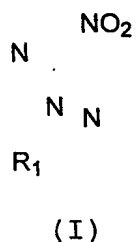
5

Ejemplo 14: Gotas orales

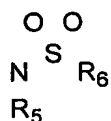
Compuesto del Ejemplo 1	0.25	g
Propilenglicol	10.0	g
Glicerina	5.0	g
Sacarina sódica	0.1	g
Polisorbato 80	1.0	g
Esencia de limón	0.2	g
Etanol	25.0	mL
Agua purificada c.s.h.	100.0	mL

REIVINDICACIONES

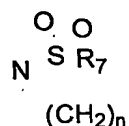
1. Mejoras en el objeto de la Patente de Invención N°
 P200301747 que se refiere a "3-NITRO-PIRAZOLO[1,5-
 5 a]PIRIMIDINAS 7-SUSTITUIDAS Y COMPOSICIONES Y MÉTODOS
 RELACIONADOS", que comprende los compuestos de fórmula
 general (I):



15 donde R_1 es fenil 3-sustituido por un grupo R_2 elegido entre
 (a) y (b):



(a)



(b)

20 donde

R_5 se selecciona entre hidrógeno, alquil(C_1-C_6),
 alquenil(C_2-C_6), alquinil(C_2-C_6) y cicloalquil(C_3-C_6);

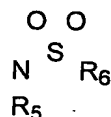
R_6 se selecciona entre alquil(C_1-C_6), cicloalquil(C_3-C_6),
 alcoxi(C_1-C_6), NH-alquil(C_1-C_6), N(dialquil(C_1-C_6)),
 25 alquil(C_1-C_6)-O-alquil(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)-NH-alquil(C_1-
 C_6), alquil(C_1-C_6)-N(dialquil(C_1-C_6)), fenil, fenil
 monosustituido, furanil, tienil, tiazolil y piridil;

R_7 se selecciona entre hidrógeno, alquil(C_1-C_6),
 cicloalquil(C_3-C_6), aril y heteroaril sustituido o no; y

30 n es un entero de 0 a 3 inclusive;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

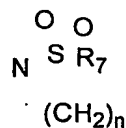
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde
donde R_1 es:



y donde R_5 y R_6 tienen los significados definidos en la
fórmula (I).

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 donde
 R_5 se selecciona entre metil, etil, n-propil, n-butil y 2-
propinil; y R_6 se selecciona entre metil, etil e i-propil.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde
 R_1 es:



y donde n y R_7 tienen los significados definidos en la
fórmula (I).

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 donde
 n es 1 y R_7 es hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 2 y
3, donde dicho compuesto se selecciona entre el grupo
consistente en:

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-
(prop-2-inil)-metansulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-etansulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-etil)-etansulfonamida;

5 N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-prop-2-inil)-propan-2-sulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-etansulfonamida;

10 N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-butil)-etansulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-metil-propan-2-sulfonamida;

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-etil-propan-2-sulfonamida;

15 N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-butil)-propan-2-sulfonamida; y

N-[3-(3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-fenil]-N-(n-propil)-propan-2-sulfonamida.

20 7. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 4 y 5, donde dicho compuesto es 7-(3-(2-isotiazolidinil-1,1-dioxido)-fenil)-3-nitro-pirazolo[1,5-a]pirimidina.

25 8. Un procedimiento para la obtención del compuesto de fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, caracterizado por la reacción del intermedio (II):

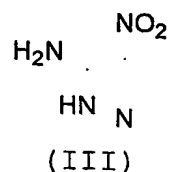
Q

O

R₁

(II)

donde R_1 tiene igual significado que en (I) y Q es un grupo saliente adecuado seleccionado entre N(dialquil(C_1-C_6)), alquiltio(C_1-C_6) y alcoxi(C_1-C_6), con 4-nitro-2H-pirazol-3-ilamina (III):



5
10 y opcionalmente, tratamiento de los compuestos de la reivindicación 1 en forma de base libre con un ácido para formar la sal correspondiente.

15 9. Un procedimiento tal como el que se reivindica en la reivindicación 8 caracterizado porque se utiliza el intermedio de fórmula (II) donde Q se selecciona entre dimetilamino, metiltio y metoxi.

20 10. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las enfermedades relacionadas con la modulación del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

25 11. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad $\alpha 1$ del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una
30 cantidad eficaz de dicho compuesto.

12. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las enfermedades relacionadas con la modulación de la subunidad $\alpha 2$ del receptor GABA-A en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

13. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la ansiedad en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

14. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la epilepsia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

15. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de las alteraciones del sueño en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

16. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del insomnio en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

17. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para la inducción de

sedación-hipnosis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

5 18. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para la inducción de anestesia en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

10 19. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para modular el tiempo necesario para inducir el sueño y su duración en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

15 20. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para la inducción de relajación muscular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de dicho compuesto.

20 21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en asociación con excipientes terapéuticamente inertes.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.